

Е.В. Макаренко

ЭРАДИКАЦИЯ ИНФЕКЦИИ *HELICOBACTER PYLORI* ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПРОТОКОЛОВ С ФУАЗОЛИДОНОМ

Витебский государственный медицинский университет

*Цель работы – оценка эффективности эрадикационных протоколов с использованием фуразолидона в сравнении с тройной терапией с кларитромицином у больных *H.pylori*-ассоциированной гастродуоденальной патологией в условиях белорусского региона.*

*Обследовано 143 больных *H. pylori*-ассоциированными гастродуоденальными язвами и хроническим гастритом в возрасте 18-60 лет. Протоколы лечения назначались рандомизированно. Использованы следующие варианты эрадикационной терапии. I вариант – однонедельная тройная терапия (42 больных): 20 мг омепразола, 500 мг кларитромицина и 1000 мг амоксициллина, каждый из препаратов 2 раза в день. Данный протокол оценивался как стандарт. II вариант – однонедельная терапия (20 больных): 240 мг коллоидного субцитрата висмута, 1000 мг амоксициллина и 200 мг фуразолидона, каждый из препаратов 2 раза в день. Вариант III – однонедельная квадротерапия (39 больных): 20 мг омепразола, 240 мг коллоидного субцитрата висмута, 1000 мг амоксициллина и 200 мг фуразолидона, каждый из препаратов 2 раза в день. Вариант IV – двухнедельная квадротерапия (42 больных) теми же препаратами и в тех же дозах.*

По результатам уреазного теста у пациентов, прошедших контроль после лечения, при I варианте лечения эрадикация произошла в 84,8 %, при II варианте – в 12,5%, при III – в 52,6%, при IV – в 86,1% случаев.

Таким образом, для проведения эрадикационной терапии первой линии в условиях нашего региона наряду с протоколом «ИПП-кларитромицин-амоксициллин», в качестве альтернативной терапии целесообразно назначе-

ние менее дорогостоящего варианта двухнедельной квадротерапии: «ИПП-коллоидный субцитрат висмута-амоксициллин-фуразолидон».

ВВЕДЕНИЕ

Одной из важнейших задач современной гастроэнтерологии является снижение числа рецидивов и осложнений гастродуоденальных язв. Для достижения данной цели рекомендуется проведение эрадикации инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), ассоциированной с указанной патологией [2, 3, 8]. Эрадикационная терапия должна проводиться в соответствии с рекомендациями Маастрихтского Консенсуса-II 2000 г. Первая линия эрадикации предполагает использование следующего протокола: ингибитор протонной помпы (ИПП) в стандартной дозировке 2 раза в день + кларитромицин 500 мг 2 раза в день или метронидазол 500 мг 2 раза в течение не менее 7 дней [2, 8]. В Восточноевропейском регионе лучше использовать схему тройной терапии «омепразол-кларитромицин-амоксициллин», а не «омепразол-кларитромицин-метронидазол» в связи с высокой первичной резистентностью *H. pylori* к метронидазолу [2, 5, 9].

Затрудняет широкое применение указанной схемы лечения в условиях нашей республики и странах Восточной Европы необходимость использования дорогостоящего антибиотика кларитромицина. В связи с этим продолжается поиск более дешевых протоколов первой линии, основанных на использовании фуразолидона [7]. По данным проведенного в России многоцентрового рандомизированного исследования, эффективность 7-дневного протокола «коллоидный субцитрат висмута-амоксициллин-фуразолидон» составляет 71,4% [1]. В соответствии с общепринятыми критериями эффективности эрадикационной терапии положительный результат должен быть получен в 80% случаев и более. Авторы объясняют недостаточный эффект лечения использованием низкой суточной дозы фуразолидона (200 мг). В

другом исследовании аналогичная схема, но с суточной дозой фуразолидона 400 мг в течение 10 дней, дала эффект эрадикации 84% [4]. Представляет интерес одно из недавних исследований в этом направлении с применением 2-недельной схемы «ИПП-коллоидный субцитрат висмута-амоксциллин-фуразолидон», при которой суточная доза фуразолидона была 400 мг, а эрадикация составила 92,0%. Изучение эффективности упомянутого протокола проведено Н. Fakheri и соавторами в Иране и не повторялось в других популяциях, что не позволяет без предварительной оценки эффекта эрадикации рекомендовать ее для широкого использования в нашей республике [6].

Цель работы – оценка эффективности эрадикационных протоколов с использованием фуразолидона в сравнении с тройной терапией с кларитромицином у больных *H. pylori*-ассоциированной гастродуоденальной патологией в условиях белорусского региона.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 143 больных *H. pylori*-ассоциированными гастродуоденальными язвами и хроническим гастритом в возрасте 18-60 лет. Всем больным подробно объяснялись цель, задачи, возможные результаты и побочные эффекты препаратов, создавалась мотивация для проведения эрадикации.

До начала лечения и через 8 недель после проведения эрадикации осуществлялась фиброэзофагогастродуоденоскопия с забором 6 гастробиоптатов (4 из антрума и 2 из тела желудка). Для морфологического исследования получали 2 биоптата из середины антрального отдела желудка и 2 – из середины тела желудка. Два других биоптата из антрального отдела желудка использовали для диагностики инфекции *H. pylori* быстрым уреазным тестом и полимеразной цепной реакцией (ПЦР).

При проведении морфологического исследования окраску производили гематоксилин-эозином, по Гимзе и альциановым синим. Для полимеразной цепной реакции использовали наборы фирмы «Литех» (Россия) и «Амплисенс» (Россия).

Быстрый уреазный метод производили полуколичественными тест-системами «ProptoDry» фирмы «МІС» (Швейцария). В данном исследовании оценку эффективности эрадикации *H. pylori* производили по результатам быстрого уреазного теста.

Использованы следующие варианты эрадикационной терапии. I вариант – однедельная тройная терапия (42 больных): 20 мг омепразола, 500 мг кларитромицина и 1000 мг амоксициллина, каждый из препаратов 2 раза в день (ОКА-7). Данный протокол оценивался как стандарт. II вариант – однедельная терапия (20 больных): 240 мг коллоидного субцитрата висмута, 1000 мг амоксициллина и 200 мг фуразолидона, каждый из препаратов 2 раза в день (ВАФ-7). Вариант III – однедельная квадротерапия (39 больных): 20 мг омепразола, 240 мг коллоидного субцитрата висмута, 1000 мг амоксициллина и 200 мг фуразолидона, каждый из препаратов 2 раза в день (ОВАФ-7). Вариант IV – двухнедельная квадротерапия (42 больных) теми же препаратами и в тех же дозах (ОВАФ-14). Протоколы лечения назначались рандомизированно.

В качестве омепразола использовали «Зероцид», фирма «Sun», Индия; кларитромицина – «Кларикар», фирма «Pharmasage», Иерусалим; коллоидного субцитрата висмута – «Де-нол» фирмы «Yamanouchi», Голландия, в схемах с фуразолидоном применяли «Флемоксин соллютаб» (амоксциллин фирмы «Yamanouchi», Голландия).

При оценке эффективности лечения основными анализируемыми показателями были: 1) Intention to treat (ИТТ), показывающий процентное отношение вылечившихся (избавившихся от хеликобактерной инфекции) пациентов к общему их количеству, начавших лечение; 2) Per protocol (РР), равный процентному отношению вылечившихся пациентов к числу тех из них, кто провел лечение в полном объеме в строгом соответствии с протоколом.

Для оценки различий численных величин применялся непараметрический критерий согласия χ^2 (хи-квадрат) для таблиц сопряженности (критерий Пирсона-Фишера).

Результаты эрадикационной терапии

№ варианта	Схема лечения	Количество больных		Частота эрадикации	
				ИТТ	РР
		начавших лечение	прошедших контроль	%	%
I	ОКА-7	42	33	66,7	84,8
II	ВАФ-7	20	16	10,0	12,5
III	ОВАФ-7	39	38	51,3	52,6
IV	ОВАФ-14	42	36	73,8	86,1

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты изучения эрадикации *H. pylori* приведены в таблице 1. По данным быстрого уреазного теста при использовании классического протокола первой линии по показателю ИТТ эрадикация была достигнута в 66,7% случаев, РР – в 84,8%, что согласуется с результатами многочисленных исследований в Западной Европе и России [3].

По результатам уреазного теста у пациентов, прошедших контроль после лечения, однедельная тройная схема с фуразолидоном (ВАФ-7) достоверно реже давала успешную эрадикацию, чем классический вариант тройной терапии ОКА-7 ($\chi^2 = 20,81$; $p < 0,001$). Схема ОВАФ-7 статистически значимо чаще приводила к эрадикации *H. pylori*, чем протокол ВАФ-7 ($\chi^2 = 6,16$; $p < 0,025$), однако оба варианта лечения были низкоэффективными. Однедельная квадротерапия с фуразолидоном (ОВАФ-7) уступала по частоте эрадикации аналогичному протоколу продолжительностью 2 недели (ОВАФ-14) ($\chi^2 = 9,08$; $p < 0,005$) и протоколу ОКА-7 ($\chi^2 = 7,32$; $p < 0,01$). Результаты лечения при назначении схемы ОКА-7 и ОВАФ-14 достоверно не различались ($\chi^2 = 0,08$; $p > 0,05$). Применение протокола ВАФ-7 было прекращено досрочно в связи с низкой эффективностью.

Таким образом, протоколы с фуразолидоном ВАФ-7 и ОВАФ-7 оказались

недостаточно эффективными для достижения эрадикации *H. pylori*. В то же время двухнедельная схема ОВАФ-14 отличалась от однедельных схем терапии хорошими результатами эрадикации.

Учитывая достаточно высокую эффективность двухнедельной схемы с фуразолидоном, не уступающую по результатам эрадикации тройной терапии первой линии с кларитромицином, можно считать целесообразным использование данного протокола для проведения эрадикации инфекции *H. pylori* в условиях нашего региона. Важным преимуществом такой терапии является ее более низкая стоимость по сравнению с вариантами лечения, включающими дорогостоящий кларитромицин.

ВЫВОДЫ

1. Для проведения эрадикационной терапии первой линии в условиях нашего региона наряду с протоколом «ИПП-кларитромицин-амоксикаллин», в качестве альтернативной терапии целесообразно назначение менее дорогостоящего варианта двухнедельной квадротерапии: «ИПП-коллоидный субцитрат висмута-амоксикаллин-фуразолидон».

3. Не рекомендуется проведение эрадикации *H. pylori* с применением 7-дневных схем тройной («коллоидный субцитрат висмута-амоксикаллин-фуразолидон») и квадротерапии («ИПП-коллоидный субцитрат висмута-амоксикаллин-фуразолидон») в связи с их

низким эффектом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдулхаков Р.А., Гриневиц В.Б., Иванников И.О. и др. Схемы тройной терапии язвенной болезни луковицы двенадцатиперстной кишки на основе препарата Де-нол //Росс. Журн. Гепатол. Колопроктол. – 2000. – Т. 10. - №2. – С. 26-30.
2. Ивашкин В.Т., Исаков В.А., Лапина Т.Л. Какие рекомендации по лечению заболеваний, ассоциированных с *H.pylori*, нужны в России? Анализ основных положений Маастрихтского соглашения-2//Библиотека последипломного образования. – М., 2000. – 28 с.
3. Исаков В.А., Доморадский И.В. Хеликобактериоз. – М.: ИД Медпрактика, 2003. – 412 с.
4. Кучерявый Ю.А., Гаджиева М.Г. Висмута трикалия дицитрат в схемах терапии эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки гастродуоденальной зоны// Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2005. – Т.15, № 1. – С. 71-75.
5. Пиманов С.И., Попов С.А., Макаренко Е.В. Метаанализ эффективности эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* по протоколу «омепразол-кларитромицин-амоксациллин»// Consilium Medicum. – 2003. – Прилож., вып. № 2. – С. 11-13.
6. Fakheri H., Merat S., Hosseine V., Malekzadeh R. Low-dose furazolidone in triple and quadruple regimens for *Helicobacter pylori* eradication //Aliment. Pharmacol. Ther. – 2004. – Vol.19. – P. 89–93.
7. Fischbach L. A., Van Zanten S. V., Dickason J. Meta-analysis: the efficacy, adverse events, and adherence related to first-line anti-*Helicobacter pylori* quadruple therapies //Aliment. Pharmacol. Ther. – 2004. – Vol.20. – P. 1071–1082.
8. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Current concepts in the man-

agement of *Helicobacter pylori* infection – The Maastricht 2-2000 Consensus Report //Aliment. Pharmacol. Ther. – 2002. – Vol.16. – P. 167-180.

9. Qasim A., O'Morain C.A. Review article: treatment of *Helicobacter pylori* infection and factors influencing eradication //Aliment. Pharmacol. Ther. – 2002. – Vol.16, Suppl.1. – P. 24–30.

SUMMARY

Ye.V. Makarenko

ERADICATION OF *HELICOBACTER PYLORI* INFECTION BY MEANS PROTOCOLS WITH FURAZOLIDONE

The aim of this study was to estimate the efficacy of eradication therapy with furazolidone compare with triple therapy with clarithromycin in patients with *H.pylori*-associated gastroduodenal diseases in Byelorussian region.

A total of 143 patients (aged 18-60) with *H.pylori*-associated peptic ulcer and chronic gastritis were randomized to receive the next therapy: I variant – omeprazole 20 mg b.d., clarithromycin 500 mg b.d., amoxicillin 1000 b.d. for 7 days as standard first line eradication (n=42); II variant – colloidal bismuth subcitrate 240 mg b.d., amoxicillin 1000 b.d. and furazolidone 200 mg b.d. for 7 days (n=20); III variant – omeprazole 20 mg b.d., colloidal bismuth subcitrate 240 mg b.d., amoxicillin 1000 b.d. and furazolidone 200 mg b.d. for 7 days (n=39); or omeprazole 20 mg b.d., IV variant – colloidal bismuth subcitrate 240 mg b.d., amoxicillin 1000 b.d. and furazolidone 200 mg b.d. for 14 days (n=42).

According to the results of the rapid urease test the per protocol eradication rates were 84,8 % for the I variant, 12,5% – for the II variant, 52,6% – for the III variant, 86,1% – for the IV variant.

Conclusions: For the first line of eradication treatment the protocol «omeprazole-clarithromycin-amoxicillin» as standard variant and quadruple bismuth-furazolidone-based 14-days protocols as alternative variant may be used in our region.
